

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-196493

(43)Date of publication of application : 01.08.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/40
// C07D209/14

(21)Application number : 06-283275

(71)Applicant : ELI LILLY & CO

(22)Date of filing : 17.11.1994

(72)Inventor : FLAUGH MICHAEL E

(30)Priority

Priority number : 93 154332

Priority date : 18.11.1993

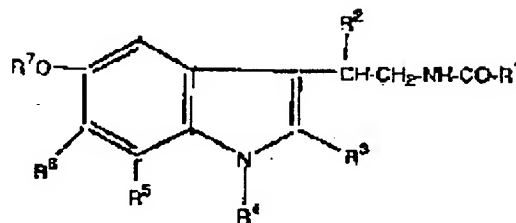
Priority country : US

(54) MELATONIN DERIVATIVE FOR USE IN TREATING SLEEP DISORDER

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a pharmaceutical composition that comprises a specific melatonin derivative as an active ingredient, a carrier, a diluent, and an excipient, is excellent in inhibit sleep disorders with low toxicity and is useful as a therapeutic and/or preventive agent for mammalian sleeping disorders.

CONSTITUTION: This pharmaceutical composition comprises (A) a compound represented by the formula [R² is H, a 1-4C alkyl, in the case that R³, R⁴ and R⁵ are each H, or a 1-4C alkyl; R¹ is R² or a 1-4C alkoxy; R³ is R² or a (substituted) phenyl; R⁴ is H, a haloacetyl, a 1-5C alkanoyl or a (halo-substituted and methyl-substituted) benzoyl; R⁵ and R⁶ are each H or a halogen; R⁷ is R²], typically N-[2-methyl-2-(5-methoxy-6-fluoroindol-3-yl)ethyl]acetamide, as an active ingredient, (B) a pharmaceutically acceptable carrier, a diluent, and an excipient. In a preferred embodiment, the daily dose of this composition is 1-500 mg/adult based on the component A.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.11.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 30.03.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 7-196493

(43) 公開日 平成7年(1995)8月1日

(51) Int. Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

A 6 1 K 31/40

AAE

// C 0 7 D 209/14

8217-4 C

審査請求 未請求 請求項の数 3

OL

(全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平6-283275

(22) 出願日 平成6年(1994)11月17日

(31) 優先権主張番号 154332

(32) 優先日 1993年11月18日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590005922

イーライ・リリー・アンド・カンパニー
ELI LILLY AND COMPANYアメリカ合衆国46285インディアナ州イン
ディアナポリス市、リリー・コーポレート
・センター (番地の表示なし)

(72) 発明者 マイケル・エドワード・フロー

アメリカ合衆国46256インディアナ州イン
ディアナポリス、キンロック・ドライブ9
224番

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

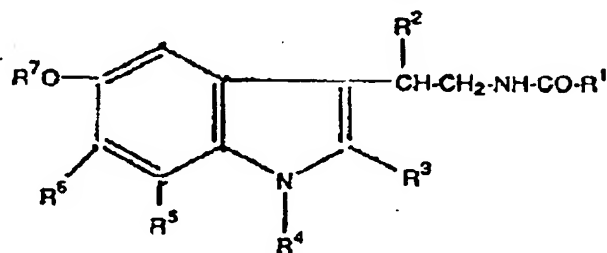
(54) 【発明の名称】 睡眠障害処置のためのメラトニン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

* 医薬組成物を提供する。

【目的】 哺乳動物における睡眠障害を処置するための*

【構成】 下記式



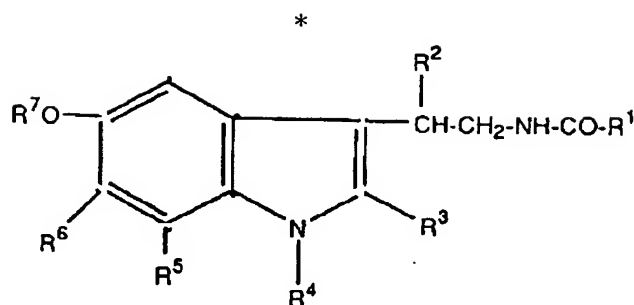
【式中、R¹は水素、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄アルコキシ；R²は水素またはC₁-C₄アルキル；R³は水素、C₁-C₄アルキル、フェニルまたは置換フェニル；R⁴は水素、ハロアセチル、C₁-C₅アルカノイル、ベンゾイル、またはハロまたはメチルで置換されたベンゾイル；R⁵およびR⁶は水素、またはハロ；R⁷は水素またはC₁-C₄アルキルである；た

だし、R³、R⁴およびR⁵が、それぞれ水素であるとき、R²はC₁-C₄アルキルである】で示されるメラトニン誘導体を活性成分として含み、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、睡眠障害にかかっているかまたはかかりやすい哺乳動物の処置のための医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式：

* 【化 1】



【式中、 R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 アルコキシであり； R^2 は、水素または C_1-C_4 アルキルであり； R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、フェニルまたは置換フェニルであり； R^4 は、水素、ハロアセチル、 C_1-C_5 アルカノイル、ベンゾイル、またはハロまたはメチルで置換されたベンゾイルであり； R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、またはハロであり；および R^7 は、水素または C_1-C_4 アルキルである；ただし、 R^3 、 R^4 および R^5 が、それぞれ水素であるとき、 R^2 は C_1-C_4 アルキルである】で示される化合物を活性成分として含み、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、睡眠障害にかかっているかまたはかかりやすい哺乳動物の処置のための医薬組成物。

【請求項 2】 N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド； N -[2-エチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド； N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジクロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド；ま

たは N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミドのうちから選ばれる化合物を用いるものである、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】 (±)- N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド；(+)- N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド；または(-)- N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミドを用いるものである、請求項 2 記載の医薬組成物。

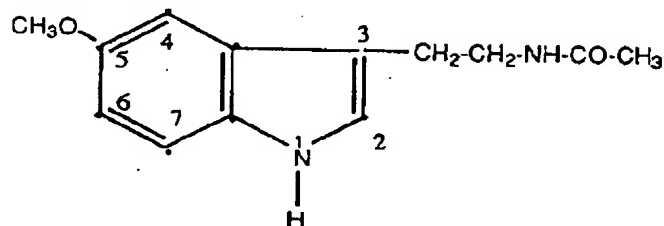
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は哺乳動物における睡眠障害を処置するための新規な方法およびそのための医薬組成物に関する。

【0002】メラトニンは、下記の構造式：

【化 2】

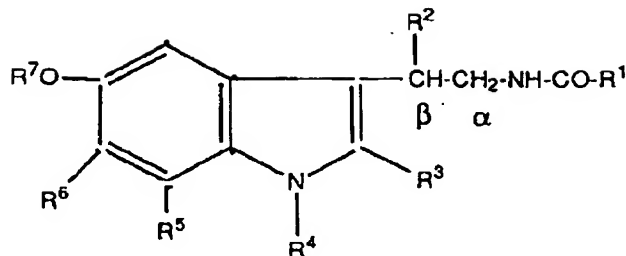


で表され、命名法上 N -[2-(5-メトキシ-3-インドール)エチル]アセトアミドと称される。この化合物の慣用名は N -アセチル-5-メトキシトリプタミンおよび N -アセチル- O -メチルセロトニンを含む。メラトニンは、排卵抑制活性を有し(チューら、エンドクリノロジー (Endocrinology) 第75巻第238頁(1964年))、またMCF-7ヒト乳癌細胞に対する活性(プラスクラ、ジャーナル・オブ・ニューラル・トランスミッション (J. Neural. Transm.) (追補) 第21巻第433頁(1986年))および、哺乳動物の乳癌腫の治療のための活性(プラスクラ、ニューロエンドクリノロジー・レターズ (Neuroendocrinol. Lett.) 第9

(2) 巻第63頁(1987年))を有する松果腺ホルモンである。さらに、メラトニンは「時差ぼけ症候群」の回復を促進し(アレンドラ、エルゴノミックス (Ergonomics) 第30巻第1379頁(1987年))、眠気を引き起こし(ウォルドハウサーら、サイコファーマコロジー (Psychopharmacology) 第100巻第222頁(1990年))、および身体的な動作および機能のサーカディアンリズムにおける障害を最小にする(アメリカ特許第4,600,723号および5,242,941号)ことが知られている。

【0003】式：

【化 3】

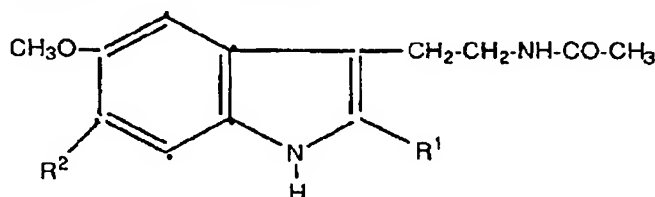


〔式中、 R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 アルコキシであり； R^2 は、水素または C_1-C_4 アルキルであり； R^3 は、水素またはメチルであり； R^4 は、水素、ハロアセチル、 C_1-C_5 アルカノイル、ベンゾイル、またはハロまたはメチルで置換されたベンゾイルであり； R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、またはハロであり；および R^7 は、水素または C_1-C_4 アルキルである；ただし、 R^2 が水素であるとき、 R^5 および R^6 の少なくとも1つはハロである〕で示される数種のメラトニン同族体もまたすでに製造されており、排卵抑*

*制活性を有する（アメリカ特許第4,997,845号および4,614,807号を参照）。このような同族体はまた、ホルモン依存性乳癌の治療に有効（アメリカ特許第5,196,435号）であると述べられている。しかしながら、これらの文献のいずれも睡眠障害の処置におけるこのような同族体の使用を開示していない。

【0004】最後に、ヨーロッパ特許出願513,702号は、メラトニンおよび式：

【化4】



〔式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素またはハロゲンである〕で示されるその同族体が、睡眠障害処置および麻酔前の薬物処置に用いられ得ることを開示している。しかし、このような開示もまた、本発明の睡眠障害処置のための方法を教示していない。

【0005】本発明の目的はある種の公知のメラトニン同族体を使用する睡眠障害の処置のための新規な方法を提供することである。この方法は、従来の既知のものよりこの疾患を処置するための（バイオアベイラビリティ、活性、副作用面および活性の持続期間に関して）さらに有効な方法を提供するものである。さらに、本発明で用いられるメラトニン同族体は、処置のために必要な投与量では全く毒性がないので、本発明のさらなる目的は、※

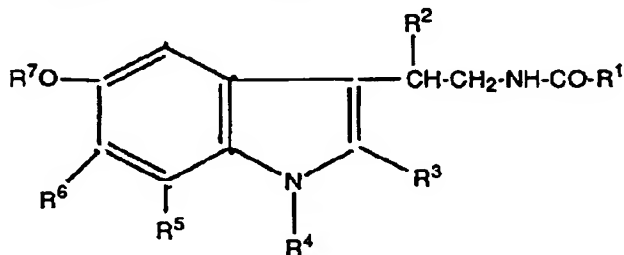
※安全かつ有効な睡眠障害の処置方法を提供することである。

【0006】本発明は哺乳動物における睡眠障害を処置するための新規な方法を提供するものであるから、この新規な方法のために適した医薬組成物が必要である。よって、本発明のさらなる目的は、本発明の方法で使用するための医薬組成物を提供することである。

【0007】本発明のその他の目的、特徴および利点は、下記の記述および添付の特許請求の範囲から明白である。

【0008】上記のように、本発明は、式（I）：

【化5】



(I)

〔式中、 R^1 は、水素、 C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 アルコキシであり； R^2 は、水素または C_1-C_4 アルキルであり； R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、フェニルまたは置換フェニルであり； R^4 は、水素、ハロアセチル、 C_1-C_5 アルカノイル、ベンゾイルまたはハロまた

はメチルで置換されたベンゾイルであり； R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、またはハロであり；および R^7 は、水素または C_1-C_4 アルキルである；ただし、 R^3 、 R^4 および R^5 が、それぞれ水素であるとき、 R^2 は C_1-C_4 アルキルである〕で示される化合物の有

効量を睡眠障害にかかっている哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物の睡眠障害を処置する方法を提供する。

【0009】以下の定義は、上記および本開示中に用いられた種々の用語に関する。「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

【0010】「 C_1-C_4 アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、第二級-ブチルおよび第三級-ブチルを含む炭素原子数1~4個を有する直鎖または分枝鎖脂肪族基を意味する。

【0011】「 C_1-C_4 アルコキシ」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、第二級-ブトキシおよび第三級-ブトキシのような炭素原子数1~4個を有する直鎖または分枝鎖脂肪族エーテル基を含む。

【0012】「ハアロセチル」とは、クロロアセチル、ブロモアセチル、フルオロアセチルおよびヨードアセチルをいう。

【0013】「 C_1-C_6 アルカノイル」は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、 α -メチルプロピオニル、バレリル、 α -メチルブチリル、 β -メチルブチリルおよびピバロイルを含む。

【0014】「ハロで置換されたベンゾイル」とは、モノ-およびジ-ハロベンゾイル基をいう。具体的なモノ-ハロベンゾイル基は、クロロベンゾイル、ブロモベンゾイル、フルオロベンゾイルおよびヨードベンゾイルである。

【0015】ジ-ハロベンゾイル基は、2つのハロ置換基が同一であるものを含む。典型的なジ-ハロベンゾイル基は、2,4-ジクロロベンゾイル、2,4-ジブロモベンゾイル、2,4-ジフルオロベンゾイルおよび2,4-ジヨードベンゾイルを含む。

【0016】「メチルで置換されたベンゾイル」とは、メチルベンゾイル、ジメチルベンゾイルおよびトリメチルベンゾイルを含む。

【0017】「置換フェニル」は、ハロ、 C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 アルコキシからなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されているフェニル環をいう。従って、このような例は、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-ヨードフェニル、4-ブロモフェニル、3,4-ジブロモフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3- n -プロピルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4- n -ブチルフェニル、3- t -ブチルフェニル、4- sec -ブチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、2- n -プロピルフェニル、4-イソプロピルフェニル、3-イソブトキシフェニル、4- t -ブトキシフェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニルなどを含む。

【0018】式(I)で示される全ての化合物は、ここに示された睡眠障害を処置する方法のために有効であるが、この用途にはこのような化合物のある種のものがより好ましい。本発明の方法で使用するための式(I)で示される好ましい化合物は式(I) [式中、 R^1 が C_1-C_4 アルキル(とりわけメチルである)であり、 R^3 が水素または C_1-C_4 アルキル(とりわけメチルである)であり、 R^4 が水素である]で示される化合物を含む。

【0019】これらの好ましい化合物のうち、特に好ましい化合物は、式(I) [式中、 R^2 および R^7 は、それぞれ独立して、 C_1-C_4 アルキル(とりわけメチルである)である]で示される化合物を含む。本発明の方法で用いられる最も好ましい化合物は、 N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド、 N -[2-エチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド、 N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジクロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミドおよび N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミドである。後者の化合物は本発明の目的のために特に好ましい。

【0020】本発明の方法で用いられる式(I) [式中、 R^2 は C_1-C_4 アルキルである]で示される化合物は置換基 R^2 が結合している炭素原子(すなわち、 β -炭素原子)が不斉炭素である。このような R^2 置換化合物は、ラセミ混合物であるかまたは各立体異性体のいずれかとして存在し得る。このような全ての型の化合物が本発明の方法で用いられ得る。

【0021】下記のリストは本発明の用途に適する代表的な化合物を具体的に挙げたものである。

N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N -[2-エチル-2-(5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N -[2-エチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N -[2-イソプロピル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N -[2-イソプロピル-2-(5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N -[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド

N -[2-ブチル-2-(5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド

N -[2-エチル-2-(5-プロポキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド

N -[2-プロピル-2-(5-イソプロポキシ-6-ヨ

ードインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロイン
 ドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-エチル-2-(5-メトキシ-6-フルオロイ
 ンドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-メチル-2-(5-エトキシ-6-プロモイン
 ドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-メチル-2-(5-エトキシ-6-フルオロイ
 ンドール-3-イル)エチル]ブチルアミド
 N-[2-プロピル-2-(5-ブトキシ-6-クロロイ
 ンドール-3-イル)エチル]ブチルアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロイン
 ドール-3-イル)エチル]ブチルアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-7-クロロイン
 ドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-7-フルオロイ
 ンドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-エチル-2-(5-メトキシ-7-クロロイン
 ドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-プロピル-2-(5-メトキシ-7-プロモイ
 ンドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-エチル-2-(5-ブトキシ-7-クロロ
 インドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-エチル-2-(5-エトキシ-7-ヨードイン
 ドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-メチル-2-(5-イソプロボキシ-7-クロ
 ロインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-7-プロモイン
 ドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-エチル-2-(5-プロボキシ-7-クロロイ
 ンドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-メチル-2-(5-s-ブトキシ-7-フルオ
 ロインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-7-クロロイン
 ドール-3-イル)エチル]ブチルアミド
 N-[2-ブチル-2-(5-エトキシ-7-クロロイン
 ドール-3-イル)エチル]ブチルアミド
 N-[2-エチル-2-(5-メトキシ-7-フルオロイ
 ンドール-3-イル)エチル]ブチルアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジクロ
 ロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-エチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジクロ
 ロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-イソプロピル-2-(5-メトキシ-6,7-
 ジクロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-メチル-2-(5-イソプロボキシ-6,7-
 ジクロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジフル
 オロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-プロピル-2-(5-メトキシ-6,7-ジフ

ルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-エチル-2-(5-ブトキシ-6,7-ジフル
 オロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロ-7
 -フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロ-7
 -プロモインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-フルオロ-
 7-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-メチル-2-(5-エトキシ-6-プロモ-7
 -ヨードインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-エチル-2-(5-エトキシ-6-クロロ-7
 -フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-イソプロピル-2-(5-ブトキシ-6-
 クロロ-7-フルオロインドール-3-イル)エチル]ア
 セトアミド
 N-[2-エチル-2-(5-ブトキシ-6-プロモ-7
 -クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジクロ
 ロインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジプロ
 モインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-ブチル-2-(5-メトキシ-6-クロロ
 -7-フルオロインドール-3-イル)エチル]ホルムア
 ミド
 N-[2-エチル-2-(5-エトキシ-6-フルオロ-
 7-プロモインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-エチル-2-(5-s-ブトキシ-6-フルオ
 ロ-7-クロロインドール-3-イル)エチル]ホルムア
 ミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジクロ
 ロインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-エチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジクロ
 ロインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-プロピル-2-(5-イソプロボキシ-6-ク
 ロロ-7-フルオロインドール-3-イル)エチル]プロ
 ピオンアミド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-プロモ-7
 -ヨードインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミ
 ド
 N-[2-メチル-2-(5-エトキシ-6-プロモ-7
 -クロロインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミ
 ド
 N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジフル
 オロインドール-3-イル)エチル]ブチルアミド
 N-[2-エチル-2-(5-メトキシ-6-フルオロ-
 7-クロロインドール-3-イル)エチル]ブチルアミド
 N-[2-イソプロピル-2-(5-メトキシ-6,7-
 ジプロモインドール-3-イル)エチル]ブチルアミド
 N-[2-イソプロピル-2-(5-ブトキシ-6-プロ

モ-7-クロロインドール-3-イル)エチル]ブチルアミド

N-[2-エチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジクロロ-3-イル)エチル]ブチルアミド

N-[2-メチル-2-(1-アセチル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-ブチル-2-(1-アセチル-5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-エチル-2-(1-アセチル-5-イソプロポキシ-6-クロロ-7-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド 10

N-[2-メチル-2-(1-プロピオニル-5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-メチル-2-(1-プロピオニル-5-エトキシ-6,7-ジクロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-エチル-2-(1-プロピオニル-5-ブトキシ-7-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド 20

N-[2-メチル-2-(1-ピバロイル-5-エトキシ-6-プロモインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド

N-[2-プロピル-2-(1-クロロアセチル-5-メトキシ-6-プロモ-7-フルオロインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド

N-[2-メチル-2-(1-プロモアセチル-5-エトキシ-7-クロロインドール-3-イル)エチル]ブチルアミド

N-[2-エチル-2-(1-バレリル-5-イソプロポキシ-6,7-ジクロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-メチル-2-(1-ブチリル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-エチル-2-(1-ベンゾイル-5-イソプロポキシ-7-プロモインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド

N-[2-イソプロピル-2-(1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-7-フルオロインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド 40

N-[2-メチル-2-[1-(4-プロモベンゾイル)-5-エトキシ-6,7-ジクロロインドール-3-イル]エチル]プロピオンアミド

N-[2-エチル-2-[1-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-メトキシ-7-プロモインドール-3-イル]エチル]プロピオンアミド

N-[2-メチル-2-[1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-5-プロポキシ-6-クロロインドール-3-イル]エチル]ホルムアミド 50

N-[2-メチル-2-[1-(4-ヨードベンゾイル)-5-エトキシ-6-フルオロ-7-クロロインドール-3-イル]エチル]アセトアミド

N-[2-エチル-2-[1-(2-メチルベンゾイル)-5-メトキシインドール-3-イル]エチル]プロピオンアミド

N-[2-メチル-2-[1-(4-フルオロベンゾイル)-5-エトキシインドール-3-イル]エチル]ホルムアミド

N-[2-メチル-2-[1-(2,6-ジメチルベンゾイル)-5-メトキシ-7-フルオロインドール-3-イル]エチル]ホルムアミド

N-[2-エチル-2-[1-(2,6-ジメチルベンゾイル)-5-エトキシインドール-3-イル]エチル]アセトアミド

N-[2-エチル-2-[1-(2,4,6-トリメトキシベンゾイル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル]エチル]プロピオンアミド

N-[2-メチル-2-[1-(2,4,6-トリメトキシベンゾイル)-5-メトキシインドール-3-イル]エチル]ホルムアミド

N-[2-エチル-2-(1-ピバロイル-5-イソプロポキシインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-メチル-2-(1-クロロアセチル-5-メトキシインドール-3-イル)エチル]ブチルアミド

N-[2-メチル-2-(5-メトキシインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-エチル-2-(5-メトキシインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

30 N-[2-エチル-2-(5-メトキシインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド

N-[2-メチル-2-(5-プロポキシインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド

N-[2-メチル-2-(5-s-ブトキシインドール-3-イル)エチル]ブチルアミド

N-[2-エチル-2-(5-エトキシインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド

N-[2-メチル-2-(5-エトキシインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド

40 N-[2-イソプロピル-2-(5-メトキシインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-エチル-2-(5-メトキシインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド

N-[2-(2-メチル-5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-(2-エチル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-(2-n-プロピル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド

50 N-[2-(2-n-ブチル-5-メトキシ-6-クロロ

11

インドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-(2-エチル-5-メトキシ-6-ヨードインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-(2-イソプロピル-5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]- α -メチルプロピオンアミド
 N-[2-(2-フェニル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-(2-フェニル-5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-(2-フェニル-5-メトキシ-6-ヨードインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-(2-(4-クロロフェニル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-(2-(3-フルオロフェニル)-5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-(2-(2-フルオロフェニル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-(2-(4-メチルフェニル)-5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-(2-(3-エチルフェニル)-5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]ブチルアミド
 N-[2-(2-(4-n-プロピルフェニル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-(2-(3-イソプロピルフェニル)-5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-(2-(4-メトキシフェニル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-(2-(3-エトキシフェニル)-5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-(2-(3-プロボキシフェニル)-5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-(2-(4-t-ブトキシフェニル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-(2-(3-n-ブトキシフェニル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-(1-アセチル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-(1-プロピオン-5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

12

N-[2-(1-ピバロイル-5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-(1-クロロアセチル-5-メトキシ-6-ヨードインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド
 N-[2-(1-プロモアセチル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]-n-ブチルアミド
 N-[2-(1-バレリル-2-メチル-5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-(1-ブチリル-2-エチル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-(1-ベンゾイル-2-n-プロピル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]ホルムアミド
 N-[2-[1-(4-クロロベンゾイル)-2-n-ブチル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル]エチル]ホルムアミド
 N-[2-[1-(4-プロモベンゾイル)-2-エチル-5-メトキシ-6-ヨードインドール-3-イル]エチル]プロピオンアミド
 N-[2-[1-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-イソプロピル-5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル]エチル]- α -メチルプロピオンアミド
 N-[2-[1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-フェニル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル]エチル]ホルムアミド
 N-[2-[1-(4-ヨードベンゾイル)-2-フェニル-5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル]エチル]アセトアミド
 N-[2-[1-(2-メチルベンゾイル)-2-フェニル-5-メトキシ-6-ヨードインドール-3-イル]エチル]プロピオンアミド
 N-[2-[1-(2,6-ジメチルベンゾイル)-2-(4-クロロフェニル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル]エチル]ホルムアミド
 N-[2-[1-(2,4,6-トリメチルベンゾイル)-2-(3-フルオロフェニル)-5-メトキシ-6-プロモインドール-3-イル]エチル]アセトアミド
 N-[2-(1-ピバロイル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-(1-クロロアセチル-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド
 N-[2-[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル]エチル]アセトアミド
 N-[2-[1-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル]エチル]アセトアミド
 N-[2-[1-(2-メチルベンゾイル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル]エチル]アセトアミド

N-[2-[1-(2,6-ジメチルベンゾイル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル]エチル]アセトアミド

N-[2-[1-(2,4,6-トリメチルベンゾイル)-5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル]エチル]アセトアミド

N-[2-(5-メトキシ-6,7-ジクロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-(2-メチル-5-メトキシ-6,7-ジフルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

10

N-[2-(2-メチル-5-メトキシ-6-フルオロ-7-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-(5-メトキシ-6,7-ジクロロインドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド

N-[2-(5-メトキシ-6,7-ジフルオロインドール-3-イル)エチル]イソブチルアミド

N-[2-(2-メチル-5-メトキシ-6,7-ジクロロインドール-3-イル)エチル]-n-ブチルアミドなどである。

【0022】本発明の方法で使用される化合物は、当業者に既知であるかまたは文献に記載された方法により製造され得る。式(I)で示される化合物の製造を記載する代表的な刊行物は、アメリカ特許第4,087,444号、4,614,807号および4,997,845号である。これらの特許に記載の全ての事項は引用してこの明細書の記載とする。

20

【0023】本発明において用いられる式(I)で示される化合物は、哺乳動物における睡眠障害を処置するのに有益である。このような疾患は、本発明の目的のために定義すると、睡眠の開始および維持が困難(DIMS障害)かまたは平穏な睡眠をとることが困難であることを特徴とする。すなわち、本発明に含まれる睡眠障害は、不眠症であって、患者が最小時間の睡眠しか得られないか、患者の休養からすると短時間の睡眠しか得られないような例である。睡眠障害に関する検討、種々の睡眠相および睡眠不足からくる効果等は、グッドマンおよびギルマン著「薬理書」360頁(1982年)、ウィリアムスら、睡眠障害：診断および処置、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ、第2章(1988年)およびヨーロッパ特許出願513702に報告されている。睡眠障害の範囲、程度および原因に関するこれらの文献の記載はここに引用してこの明細書の記載とする。

30

【0024】上記に述べたように、式(I)で示される化合物は、哺乳動物における睡眠障害の処置に有益である。この方法は、所望の治療的関与を行うために、1つまたはそれ以上の式(I)で示される化合物の充分量をこのような処置を必要とする哺乳動物(好ましくは、ひと)に投与することを含む。この化合物は、経口的、直腸内、経皮的、皮下内、静脈内、筋肉内または鼻腔内経路を含む種々の経路により投与され得る。経口的および

50

経皮的経路がより好ましい。どの投与経路が選ばれても、投与は薬学における公知の方法により製造される医薬組成物により行われる。

【0025】上述のように、本発明の方法は医薬組成物を使用する。これらの組成物を製造時に、1つまたはそれ以上の活性成分は、通常、担体と混合するか、または担体により希釈するか、または担体内に包含され、カプセル、小袋、紙または他の容器の形態であってもよい。担体が希釈剤として作用する場合、固形、半固形または液体物質であってもよく活性成分のために媒介物、賦形剤または媒体として作用する。すなわち、この組成物は、錠剤、丸剤、粉末、口中錠、小袋、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳化剤、溶液、シロップ、エアゾル剤(固形または液状媒体として)、例えば、活性化化合物を10重量%を含む軟膏剤、軟および硬ゼラチンカプセル剤、ざ剤、滅菌済の注射可能な溶液および滅菌済包装粉末の形態であってもよい。

【0026】適当な担体、賦形剤および希釈剤のいくつかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカン、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、塩類溶液、シロップ、メチルセルロース、ヒドロキシ安息香酸-メチルおよびプロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油を含む。製剤は、滑沢剤、湿潤剤、乳化および懸濁剤、防腐剤、甘味剤または着香剤を付加的に含み得る。その組成物は、当業者に既知の方法を用いて患者に投与後、活性成分を急速、持続または遅延放出を行うように製剤化することができる。

【0027】組成物は、好ましくは単位投与量形態で製剤化され、各投与量は、活性成分を約1~約500mg、さらに通常は、約30~約200mgを含む。「単位投与量形態」とは、ヒト患者および他の哺乳動物のための単位投与量として適当な物理的に分離した単位で、各単位は、1つまたはそれ以上の適当な製薬学上の希釈剤、賦形剤または担体とともに、所望の治療的効果をもたらすべく計算された予定量を含む。

【0028】本発明の方法で用いられる化合物は、睡眠障害を処置するために、活性化化合物約1mg~約500mg/日の投与量範囲が効果的である。すなわち、ここで用いられる「有効量」とは、1日あたり活性成分約1~約500mgの投与量範囲をいう。成人したひとの処置では、1日あたり、1回または分割投与として活性成分約30~200mgの範囲が好ましい。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、投与されるべき化合物の選択、選択される投与経路、個々の患者の年齢、体重および反応、および患者の睡眠障害症状の重篤性を含む関係する条件を考慮して専門医が決定する。

【0029】以下の製剤例は、式(I)で示されるい

れの化合物を活性成分として用い得る。以下に、本発明を具体的に説明するが、これに限定されるものではない。

実施例1

*

*睡眠障害を処置するのに適した硬ゼラチンカプセル剤を以下の成分を用いて製造する。

【表1】

量(mg/カプセル)

(±)-N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド	50
乾燥デンプン	200
ステアリン酸マグネシウム	10

上記の成分を混合し、硬ゼラチンカプセルに260mg 10※睡眠障害の処置に適する錠剤を、以下の成分を使用して量を封入する。製造する。

【0030】実施例2

※ 【表2】

量(mg/カプセル)

(-)-N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド	100
微結晶性セルロース	400
二酸化ケイ素	10
ステアリン酸	5

成分を混合し、各515mg重量の錠剤に圧縮成型する。

★睡眠障害の処置に適するエアゾル溶液を、以下の成分を20含有させて製造する。

【0031】実施例3

★ 【表3】

重量

(±)-N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド	0.25
エタノール	29.75
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	70.00

活性化化合物をエタノールと混合し、混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで、必要量をステンレス鋼容器に入れ、プロペラントの残量で希釈する。ついで、バルブユニットを容器に装着する。

☆【0032】実施例4

活性成分各60mgを含む睡眠障害の処置に適する錠剤を、以下のようにして製造する。

【表4】

☆

(±)-N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド	60	mg
デンプン	45	mg
微結晶性セルロース	35	mg
ポリビニルピロリドン(10%水溶液として)	4	mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5	mg
タルク	1	mg
合計	150	mg

活性成分、デンプンおよびセルロースを45番メッシュ(U.S.)のふるいに通し、十分に混合する。ポリビニルピロリドン溶液を得られた粉末と混合し、ついで14番メッシュ(U.S.)のふるいに通す。このようにして製造された顆粒を50-60℃にて乾燥し、18番メッシュ(U.S.)のふるいに通す。予め60番メッシュ(U.S.)のふるいに通しておいたナトリウムカルボキ

◆シメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に加え、混合した後、錠剤機で圧縮して各150mg重量の錠剤を得る。

【0033】実施例5

薬物各80mgを含む睡眠障害の処置に適したカプセル剤を、以下のようにして製造する。

(-)-N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジクロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド	80	mg
デンプン	59	mg

17	18
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸	2mg
合計	200mg

活性成分、セルロース、デンプンおよびステアリン酸マ * 【0034】実施例6

グネシウムを混合し、45番メッシュのふるいに通し、活性成分各100mg含む睡眠障害の処置のための坐剤
硬ゼラチンカプセルに200mg量封入する。 * を、以下のようにして製造する。

(±)-N-[2-エチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド 100mg
飽和脂肪酸グリセリドを加えて 2,000mgとする。

活性成分を60番メッシュ(U.S.)のふるいに通し、 10※ 【0035】実施例7

予めできるだけ低い温度で、融解しておいた飽和脂肪酸 5mlの投与量当たり薬物各50mgを含む睡眠障害の
グリセリド中に懸濁させる。ついで混合物を額面2g量 処置のための懸濁剤を、下記のようにして製造する。
の坐剤型に注入し、冷却させる。 ※

(±)-N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド 50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース 50mg
シロップ 1.25ml
安息香酸溶液 0.10ml
着香料 適量
着色料 適量
精製水適量を加えて 5mlとする。

薬物を45番メッシュ(U.S.)のふるいに通し、ナト ★る。ついで充分量の水を加えて所定の容量にする。

リウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混
合してなめらかなペーストにする。安息香酸溶液、着香
料および着色料を水の一部で希釈し、攪拌しながら加え★

【0036】実施例8

薬物各100mgを含む睡眠障害の処置に適するカプセル剤を、以下のようにして製造する。

(±)-N-[2-メチル-2-(5-メトキシ-6,7-ジクロロインドール-3-イル)エチル]アセトアミド 100mg
デンプン 164mg
微結晶性セルロース 164mg
ステアリン酸 22mg
合計 450mg

活性成分、セルロース、デンプンおよびステアリン酸マ 硬ゼラチンカプセルに450mg量封入する。
グネシウムを混合し、45番メッシュのふるいに通し、

THIS PAGE RI ANK 4000